Aus der I. med. Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit.
(Direktor Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer).

Die Augenstörungen nach Optochin und ihre Vermeidung

Auszug

aus der

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Gustav Adolf Waetzoldt
Approb. Arzt aus Hamburg

Tag der Promotion: 15. Juli 1920

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **Rubner**

Referenten: Prof. Dr. **Kraus**

Prof. Dr. **Klemperer**

Der folgende Aufsatz ist ein Auszug aus einer kürzlich eingereichten Dissertation, in der die eingehenden Begründungen und Tabellen zu finden sind. Er will an Hand der gesamten, über die Frage existierenden Literatur und eigener Erfahrungen untersuchen, ob die vielfach — so auch s. Zt. von der Heeresverwaltung — gehegten extremen Befürchtungen bezüglich der Augengefährlichkeit des Optochius berechtigt sind, wie die Nebenwirkungen des Optochins und seiner Verwandten zustande kommen, was an ihnen dem Optochin als solchem, d. h. also einer besonderen Organotropie desselben, zur Last fällt und was schließlich lediglich einer falschen Dosierung zuzuschreiben ist. Zum Schluß soll versucht werden, eine unschädliche, jedoch therapeutisch genügende Dosierung festzulegen. Von einer genauen Schilderung aller Beobachtungen kann hier abgesehen werden, doch erfordert das praktische Interesse eine kurze Zusammenfassung von Krankheitsbild und Verlauf.

Das Auftreten der Störung geschieht in einem Teil der Fälle plötzlich, wobei aber vielleicht — woran Biedls Befunde von Lichtsinnstörung vor Auftreten subjektiver Erscheinungen bei genauer Adaptometerkontrolle und die häufige Beobachtung von Gesichtsfeldeinschränkungen bei störungslosem Chiningebrauch denken lassen — doch bei genauester Untersuchung schon etwas zu finden gewesen wäre. In anderen Fällen finden sich prämonitorische Störungen in Gestalt subjektiver Erscheinungen von Seiten des Auges, Ohres und des Allgemeinbefindens, Erbrechen und oft schon sehr früh weite und träge Pupillen. Nach etwa 1—24 Stunden kommt es dann in einem Teil der Fälle zur Amaurose, wobei es kaum einen Unterschied macht, ob das Mittel weitergenommen wurde oder nicht. Vereinzelt trat die Störung erst mehrere Tage nach der letzten Optochingabe auf.

Die Befunde aller Art sind oft auf einem Auge stärker als auf dem anderen. Die Pupillenbefunde schwanken zwischen träger Reaktion der weiten Pupille und völliger Starre bei maximaler Weite. Innerhalb von 8 Tagen tritt zumeist Besserung dieses Befundes ein (zuerst Engerwerden, dann Reaktion auf Konvergenz, dann solche auf Licht, beide zuerst noch träge). Nur in schweren Fällen dauern die Pupillenstörungen länger. Am Hintergrund können Befunde überhaupt fehlen, da manchmal nur eine kurzdauernde Anämie vorhanden ist. Die Arterien sind meist eng, die Venen weit und geschlängelt, die Papille zeigt Oedem (Verschleierung), das sich auch auf die Retina ausdehnen kann. Während das Oedem langsam abnimmt,

zeigen sich schon im Laufe der ersten Woche die bekannten Einscheidungen an den Arterien. Die Enge der Arterien nimmt im Laufe des ersten Monates noch weiter zu, hie und da tritt schon Pigment, d. h. Narben, auf. Im zweiten Monat findet man auch schon narbig-atrophische Herde in der Retina. Die Gefäße werden, so weit sie nicht vollständig von den im Laufe der ersten Monate immer häufiger und ausgedehnter werdenden Einscheidungen verdeckt und oblitteriert sind, erst im Laufe des zweiten Vierteljahres allmählich weiter. Der Visus ist oft schon nach 24 Stunden, in einzelnen Fällen sogar noch wesentlich eher wieder normal, die totale Amaurose dauert selten über einige Tage (14 Tage gehören schon zu den Ausnahmen, nur Lorant sah Dauer über ½ Jahr). Von dem Zeitpunkt an, wo sich der Visus exakt bestimmen läßt, steigt er sehr verschieden schnell zum status quo ante an, Schwankungen kommen allerdings noch nach Monaten, ja nach Jahren vor. Das Gesichtsfeld zeigt ganz anfangs meist zentrale Skotome, dann öfter Einschränkungen verschiedenen Grades, die lange bestehen bleiben und oft auch bei gutem Visus sehr stark sind (Röhrensehen). Als Rückstand bleibt nach Monaten gewöhnlich eine mäßige Einschränkung bestehen und kleine Skotome, die kaum zur Besserung neigen. Das Farbensehen kommt oft schnell wieder, auch bei noch recht engem Gesichtsfeld. In anderen Fällen bleibt es ganz erloschen oder fehlt entweder peripher oder zentral für alle oder nur einzelne Farben, besonders oft für blau. Der Lichtsinn kann, wie erwähnt, schon gleich anfangs gestört sein. Abgesehen von Biedl (s. o.) ist dies in der zweiten Woche zuerst gesehen worden. Die Störungen sind meist sehr hartnäckig und wohl oft irreparabel.

Im Zusammenhalt mit dem klinischen Bilde und den — meist experimentell gewonnenen — gleichartigen Befunden bei Chininamaurosen geht aus den Obduktionsbefunden der Optochinamaurosen hervor, daß neben einer primären toxischen Wirkung auf die Ganglienzellen der Retina und auf deren Gefäße (adrenalinähnliche Wirkung? Gefäßkrampf?) die zu Thrombenbildung führen kann, (bösartige Fälle) sowie vielleicht auch auf das Sinnesepithel, als sekundäre Wirkungen von den Ganglienzellen aufsteigende Degeneration und Veränderungen im Opticus und in den Sinnesepithelien als Folge der Gefäßschädigung anzusehen sind.

Ein Vergleich der Störungen nach Optochin, Chinin und ihren Verwandten ergibt eine weitgehende Uebereinstimmung. Doch wird man sie nicht völlig gleichsetzen dürfen. (Zurücktreten der Augenerscheinungen beim Chinin gegenüber den Hauteruptionen und Gehörsstörungen, die beide ihrerseits beim Optochin und seinen Derivaten völlig in den Hintergrund treten.) Auch an den Augen finden sich beim Chinin einige Störungen, die beim Optochin noch nicht beschrieben sind, vielleicht aber, da es sich vorwiegend um Narben und Ausheilungserscheinungen zu handeln scheint, noch beschrieben werden werden. Nur beim Chinin ist bisher die Kornealanästhesie beschrieben, was umso auffallender ist, als Optochin und seine Derivate

viel stärkere lokale Anästhetica sind, als Chinin. Einige andere Erscheinungen sollen dem Optochin eigentümlich sein. Die Dosen, nach denen Chinenamaurosen auftreten, sind, das sollte nicht vergessen werden, oft recht gering (1 — 3 gr).

Für die Beurteilung und Begutachtung bestehender Störungen sind einige Punkte wichtig, die oft übersehen werden. Zunächst die Beeinflussung des Befundes durch den Körperzustand (Ermüdung, Haltung ect.), sodann die außerordentlich unsichere Prognose (Möglichkeit von Aenderungen im guten oder schlechten Sinne noch nach Jahren), so daß alle bisherigen Beobachtungen durch Nachuntersuchungen eine Korrektur erfahren können), und schließlich die Erfahrungstatsache, daß nur in den allerseltensten Fällen von Chinin- wie Optochinaugenschädigung eine Blindheit im sozialen Sinne zurückbleibt (von den in der Literatur bekannten Fällen sind vielleicht die von Lorant und Oliver hierherzurechnen). Wohl aber kann eine beträchtliche Einschränkung der Sehleistung (besonders bezüglich des Gesichtsfeldes, des Lichtsinnes und des Farbensehens) dauernd sein und eine erhebliche Erwerbsbeschränkung machen. Geheilte Amaurosen sollen übrigens bei erneuten Chininkörpergaben zu Rezidiven neigen.

Verfolgen wir die Chininkörper (Optochin verhält sich nach Morgenroth und Rewald wesentlich wie Chinin) auf ihrer Bahn durch den Körper bei oraler Einverleibung, so findet sich, daß sie, sowohl im Serum gelöst, wie an die Erythrozyten gebunden, innerhalb von 10 Minuten bis (schwerlösliche) einige Stunden, im Blute erscheinen und in den ersten 24 Stunden in ziemlich konstantem nur langsam absinkenden Gehalt darin nachweisbar sind. Optochin verschwindet anscheinend etwas schneller. Die Ausscheidung im Urin ist ziemlich gleichmäßig über die ersten 24 Stunden nach der Aufnahme verteilt und, jedenfalls quantitativ, nicht wesentlich über die 30. Stunde nachweisbar. Es wird unverändertes Chinin ausgeschieden und zwar etwas über 25 % der Zufuhr in den ersten 24 Stunden, 5—10 % später. Wesentliche Unterschiede für die einzelnen Präparate scheinen nicht zu bestehen, doch wird angegeben, daß schwerlösliche Verbindungen langsamer und zu einem höheren Prozentsatz ausgeschieden werden als leichtlösliche. Nach subkutanen Dosen scheint das Chinin etwas später im Blute zu erscheinen und etwas früher zu verschwinden; die Ausscheidung im Urin erreicht demnach schneller ihr Maximum, doch wird angegeben, daß die Ausscheidung gleichmäßiger über die ersten 3 Tage nach der Einnahme verteilt und im ganzen nur 20—25 % der Einfuhr beträgt. Doch sind diese Dinge sehr abhängig von der Konzentration des subkutanen Depots, von der Art des Präparates und des Lösungsmittels; auch dem Applikationsort kommt eine gewisse Bedeutung zu. Bei intramuskulärer Anwendung verschwindet das Chinin sehr viel schneller aus dem Blut. Für die Ausscheidung werden sehr verschiedene Werte angegeben, was jedenfalls auch von zahl-

reichen Zufälligkeiten abhängig ist. Intravenöse Gaben lassen ziemlich lange (mehrere Stunden) noch deutlich nachweisbare Mengen im Blut, doch schwanken auch hier die Angaben sehr, indem auch recht schnelles Verschwinden der Chininkörper aus der Blutbahn gesehen wurde. Entsprechend liegt das Maximum der Ausscheidung sehr kurz nach der Einführung, doch dauert sie angeblich kaum kürzer als bei oraler Verabreichung. Wieviel dabei im ganzen ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Rektale Gaben werden nur schwer resorbiert und entsprechend wenig ausgeschieden. Ein Teil des Chinins geht übrigens in jedem Falle mit den Facees hinaus (5 bis 10 %). Ueber den Einfluß, den der Zustand des Intestinaltraktes auf die Chininresorption hat, werden sehr widersprechende Angaben gemacht. Sicher scheint, daß Verlangsamung der Darmpassage die Ausscheidungszeit verlängert, Beschleunigung derselben (Darmerkrankungen) sie verringert und die Resorption beeinträchtigt. Hohe Dosen in längeren Abständen werden meist schneller resorbiert und zu einem höheren Prozentsatz ausgeschieden, als kleinere, häufigere Dosen.

Zieht man in Betracht, daß das Chinin (in der Leber) zum größten Teile zerstört wird, so wird nur unter folgenden Bedingungen eine bedrohliche Erhöhung des Chininkörperspiegels im Blute möglich sein: 1. Massive einmalige Dosen zumal mit Umgehung der Leber [rektal (Hämorrhoidalvenen!) intravenös!] oder 2. geringere, sehr schnell aufeinander folgende Dosen, die sich für die Resorption im Darm summieren, oder 3. Insuffizienz der Leber oder der Nieren. Letztere scheint doch recht selten zu sein, da nach intravenösen Gaben kaum je Augenschädigungen gesehen sind, also die Nieren immer imstande waren, den bei großen intravenösen Gaben nicht niedrigen Chininkörperspiegel des Blutes auf ein unschädliches Niveau zu bringen.

Ueberempfindlichkeit gegen Chinin ist nicht selten, und zwar sowohl solche, die schon nach der ersten Gabe sich zeigt, als auch solche, die erst nach einigen oder vielen gut vertragenen Dosen auftritt. Zu der letzteren Art gehört auch der von Spiethoff beschriebene Fall von Optochinidiosynkrasie. Subjektive Augenerscheinungen sind dabei nicht häufig, doch wurden oft weite träge Pupillen und feuchter Glanz der Augen wie bei leichter Atropinwirkung gesehen. Prädisponierend sollen Nervosität und hohe Außentemperatur wirken. Verwendung von schwerlöslichen anstelle von leichtlöslichen Verbindungen soll Ueberempfindlichkeitserscheinungen vermeiden lassen, tut es jedoch keineswegs sicher und dauernd. Optochinidiosynkrasie scheint doch selten, was vielleicht mit ein Grund dafür ist, daß es erst verhältnismäßig so spät bemerkt wurde, daß hohe Dosen gefährlich — sein können.

Für die Optochinbehandlung lassen sich aus dem Vorstehenden unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Optochin

an sich nicht giftiger — auch nicht für die Augen — ist als andere Chininkörper (Smith und Fantus, Morgenroth und Ginsberg) folgende Schlüsse ziehen: 1. Schwer lösliche Präparathe in nicht zu häufigen Dosen sind vorzuziehen; bei leichtlöslichen Präparaten ist besonders auf seltene Dosen zu achten. 2. Insuffizienz der Nieren ist nur bei Versagen oder Umgehung der Leber d. h. bei rektaler oder parenteraler Anwendung von größerer Bedeutung, da in anderen Fällen die entgiftende Wirkung der Leber sicher genügt. Zu Störungen kam es überdies bislang nur nach rektaler Applikation in einigen Fällen, immerhin könnte bei schwerer Nephritis und hoher parenteraler Dosis doch einmal ein Unglück passieren.

Für die Therapie der ausgebrochenen Störung kommt, wenn nicht länger als 24 Stunden seit der letzten Gabe verflossen sind, auch eine Darmentleerung in Frage.

Sucht man sich nun ein Bild über die Bedingungen, die Optochinschäden entstehen lassen, zu machen, so ist klar, daß sie nicht einfach sein können. Sind doch enorme Dosen ohne Schaden gegeben und andererseits schwere Schäden nach verhältnismäßig kleinen Dosen entstanden. So sind denn auch zahlreiche Ursachen für die Optochinschäden verantwortlich gemacht worden. Diejenigen, die im Zustande des Patienten abgesehen von der die Behandlung erfordernden Krankheit liegen sollten, sind ohne Bedeutung.

Weder ließ sich nachweisen, daß der Zustand der Augen noch das Alter oder Geschlecht einen Einfluß auf die Häufigkeit der Optochinschädigungen habe, besonders, wenn man die Zusammensetzung der Gesamtheit der Behandelten in Bezug auf diese Merkmale in Rechnung stellt. Auch der Zustand der Nieren, über den allerdings oft jede Angabe fehlt, dürfte von geringer Bedeutung sein, denn einesteils wird über gut vertragene Optochinkuren bei schwer Nierenkranken berichtet, andererseits ist in einer Anzahl von Amaurosefällen oben die Gesundheit der Nieren, soweit sie sich mit einfachen, klinischen Mitteln feststellen läßt, bestätigt. Auch die Auffassung, daß toxische Abbauprodukte der Chininkörper, die aus irgendeinem Grunde länger oder in höherer Konzentration zur Wirkung auf das Auge kommen, die Störungen verursachten, kann, mangels jeden Anhaltspunktes dafür, vorläufig nicht angenommen werden. Die Frage der Diät wird weiter unten genauer besprochen werden. Sie leitet auf den Einfluß, den die Krankheit als solche auf die Häufigkeit der Optochinschäden haben könnte. Es ist sicher, daß nur außerordentlich wenig, und mit Ausnahme der Fälle von Izar-Nicosia und Bärmann auch nur sehr leichte Fälle bei nicht durch Pneumokokken hervorgerufenen Erkrankungen sich ereignet haben, trotz der immer zunehmenden Verwendung der Optochinkörper bei solchen Erkrankungen und oft recht sorgloser Dosierung. Schon Stähelin vermutete 1914 einen Einfluß der Krankheit auf die Störungshäufigkeit. Auf die präciseren in dieser Richtung gehenden Vermutungen Böhnkes, der annahm, daß

atypische Pneumokokkenstämme (Neufeld) die Toxicität des Optochins erhöhten, ist nicht weiter eingegangen worden. Eine Erklärung, warum die Pneumokokkenerkrankungen bevorzugt werden, fehlt zur Zeit noch. Ein Zusammenhang der Störungshäufigkeit mit der Schwere der Erkrankung und der Fieberhöhe läßt sich gleichfalls nicht nachweisen. Der Behauptung, daß besonders spät in Behandlung kommende Fälle Störungen bekämen, steht die andere gegenüber, daß es besonders die Frühfälle sind, die ja bei dem Wunsche, möglichst früh zu behandeln, die große Mehrheit des Materials ausmachen. Die Störungen verteilen sich nun auf die Optochinbehandelten etwa entsprechend der Verteilung der Früh- und Spätfälle überhaupt, so daß keiner Kategorie in dieser Hinsicht ein Vorzug zukommt. Die Behandlungsdauer und von ihr abhängig die Gesamtdosen ergeben durchaus ein Ueberwiegen der kurzen Behandlungsdauern und der niedrigen Gesamtdosen (über die Hälfte der Fälle zwei Tage und weniger Behandlungsdauer und unter drei Gramm Gesamtdosis) ein Ergebnis, das sich nur unwesentlich ändert, wenn man nur die schweren Schädigungen in Betracht zieht und die leichten Fälle ausscheidet, und wenn man die nach Auftreten der Augenstörung gegebenen Dosen mitrechnet.

Als wesentliche Ursache der Augenstörungen bleibt also die eigentliche Dosierung, deren Fehlerhaftigkeit besonders auch von nichtklinischer Seite schon früh als die eigentliche Ursache der Amaurosen erkannt wurde, ohne daß doch daraus von der Klinik immer die richtigen Konsequenzen gezogen wurden.

Der Dosierung dreimal 0,5 gr Optochinum hydrochl., die anfangs die übliche war, fallen schwere bleibende Fälle fast gar nicht, leichte nur in ganz geringem Umfang zur Last. Ja auch die nicht so sehr seltenen Fälle, in denen die gleiche Einzeldosis öfter, bis zwölfmal in 24 Stunden, gegeben wurde, weisen keine schweren und erstaunlich wenig leichte Störungsfälle auf. Einen Fall, wo nach fünfmal 0,5 gr Eucupinum bihydrochloricum, das einen Tag lang gegeben wurde, eine schwere, wegen des Todes der Patientin an Puerperalsepsis nicht länger zu verfolgende Amaurose entstand, beschrieb ich in der erwähnten Dissertation.

Infolge der Störung wurde aber die Dosierung dreimal 0,5 g aufgegeben und durch die von sechsmal 0,25 gr Opt. hydr. in vierstündlichen Dosen ersetzt, indem man sich vorstellte, daß hierbei eine gefährliche Konzentration des Mittels im Blute nicht erreicht, eine therapeutisch genügende aber erhalten würde. Daß ersteres nur bedingt richtig ist, wurde oben dargelegt. Es ist nun ein müßiges Unterfangen, Prozentsätze auszurechnen, wieviel Störungen auf das Hundert oder Tausend so behandelter Fälle kommen, da die Zahl der Behandelten ja nicht annähernd bekannt ist und auch vielleicht einzelne Störungen nicht ihren Weg in die Literatur gefunden haben. Genug, dieser Dosierungsform gehören die weitaus meisten leichten und eine nicht unbeträchtliche

Anzahl schwerer Störungen an, deren Aufzählung hier zu weit führt, unter denen aber — wie immer unter dem Vorbehalt einer genügenden Beobachtungszeit — eine ganze Anzahl Dauerschädigungen sind. Aehnliches gilt für die von Einzelnen angewandte Verminderung der Einzeldosis in dieser Dosierungsform auf 0,2 gr.

Theoretisch am wichtigsten erscheinen mir die nicht häufigen Fälle, in denen Dosen meist zwischen 0,2 und 0,3 gr Optochin. hydrochl. öfter als alle 4 Stunden, meist dreistündlich, also achtmal in 24 Stunden gegeben worden sind. Zu diesen Fällen gehören ein großer Teil der ganz schweren und dauernd geschädigten Fälle (die von Oliver, Lorant, Feilchenfeld). Fast alle Autoren, die mit solchen Dosierungsformen gearbeitet haben, haben unverhältnismäßig viele und vor allem schwere, bleibende Störungen gesehen, was bei der verhältnismäßigen Seltenheit der Dosierungsform besonders auffällt. Bei Malaria und Fleckfieber wurden ähnliche Dosierungen ohne sichtbaren Schaden gegeben.

Einige wenige Störungen, die mit Ausnahme des Falles Hensen-Möller leicht und nicht dauernd waren, sind auch nach der Dosierung 4 — 5 mal 0,25 gr Optoch. hydrochl. beobachtet worden. Schließlich gibt es noch einige Fälle, (von Bleisch, Schreiber und der in der Dosierung mir allerdings zweifelhafte von Zweig), die nach sehr geringen Gesamtdosen, und jedenfalls nicht allzu hohen Einzeldosen (bezüglich 0,5 — 0,25 — 0,25) in durchaus erlaubten Abständen (bezüglich 12 — 4 — 12 Stunden) ziemlich schwere Störungen bekamen. Hier handelt es sich doch jedenfalls um Ueberempfindlichkeit. Einen sehr auffallenden Fall sah ich selbst. Ein Pneumoniker bekam 48 Stunden nach Einstäubung von minimalen Mengen von Optochinum hydrochlor. in ein Auge eine etwa 36 Stunden dauernde Amaurose, die ohne jeden Befund verlief (außer schlechter Pupillenreaktion), keine Störungen hinterließ, aber auf beiden Augen vollständig war. Vorher war Optochin nicht gegeben worden, natürlich auch nicht nach Augenerscheinungen gefragt worden, so daß suggestive Beeinflussung ausgeschlossen erscheint. Eine Erklärung fehlt, Näheres habe ich in der erwähnten Dissertation gegeben.

Nach Optochinum basicum sind Störungen kaum bekannt. Die einzigen von größerer Schwere, die von Warburg und Vogt beobachteten, erhielten zwei- bezw. dreistündliche Gaben von 0,25 gr bezw. 0,2 gr. Der Fall von Manliu nach elftägiger Verabreichung von sechsmal 0,25 gr war sehr leicht und passager, und die leichten Störungen, die Mendel trotz Milchdiät und fünfstündlicher Verabreichung sah, sind wohl nur infolge der extremen darauf verwendeten Sorgfalt entdeckt worden.

Nach Optoch. salicyl., dem Ester, sind nur von Löb sehr leichte passagere Störungen nach sechsmal 0,25 beobachtet wor-

den, während von anderer Seite wesentlich mehr ohne Schaden gegeben wurde.

Erwähnt muß noch werden, daß in einer ganzen Anzahl von Fällen auch Irrtümer der Apotheker bezüglich der Dosierung und der Art des Mittels vorgekommen sind. Ferner wird von irrtümlicher Dosierung seitens der Patienten, teils aus Eigenwilligkeit, teils aus Mißverständnis bei der hie und da ihnen überlassenen Teilung der Pulver, wenn auch zum Teil nur vermutungsweise, berichtet.

Zusammenfassend wird man sagen dürfen, daß besondere Beachtung rein erfahrungsgemäß also 1. die Art des Präparates; 2. die Häufigkeit der Dosen; 3. die Höhe der Einzeldosis; 4. die Gesamtdosis verdienen. Nebenher ist auch ein Augenmerk zu richten auf den Zustand der Nieren und des Verdauungsapparates, die Diät und Vermeidung von Irrtümern bei der Verabreichung.

Bezüglich der Art des Präparates ist es auffallend, daß das Optochinum hydrochloricum das einzige Präparat der ganzen Chiningruppe ist, nach dem häufig Augenstörungen beobachtet worden sind, und daß es zugleich auch das Wasserlöslichste ist. (Löslich in zwei Teilen Wasser, wärend Chin. hydr. erst in 35, basisches Sulfat in 800 Teilen und die Basen, Tannate und Ester praktisch nicht löslich sind.) Trotz der Behauptung, daß Resorption und Verteilung der Chininkörper im Organismus von der Art des Präparates unabhängig seien, wird man doch wohl so leicht lösliche Verbindungen am besten ganz aus der Therapie ausschalten, zumal bekanntlich zur Bekämpfung der Chininnebenwirkungen mit Erfolg die unlöslichen Präparate verwendet worden sind. Bemerkt sei auch, daß das in dem beschriebenen Amaurosenfall verwendete Eucupinum bihydrochloricum leicht (1:15) in Wasser löslich ist. Jetzt wird regelmäßig die Eucupinbase — und zwar im großen Umfange — gegeben, ohne daß man von Störungen hört. Die so verhängnisvolle Häufigkeit der Dosen wird man am besten so bekämpfen, daß man nie öfter als sechsstündlich, also viermal in 24 Stunden das Mittel gibt. Es dreimal in 24 Stunden zu geben, was an sich für die Wirkung bei genügender Einzeldosis wohl ausreicht, ist deshalb nicht anzuraten, weil das Mittel dann in den meisten Fällen wohl nicht alle acht Stunden sondern „dreimal täglich" in unregelmäßigen, aber kurzen Abständen gegeben würde. Die Höhe der Dosen hat Mendel auf fünfstündlich 0,3 gr festgesetzt, was schlecht in die 24 Stunden des Tages hinein paßt und daher zu Irrtümern Veranlassung geben kann, auch eine etwas dichte Dosierung und wohl auch etwas zu hohe Tagesdosis ergibt. Allgemein wird von klinischer Seite

angegeben, daß mit viermal (also sechsstündlich) 0,25 gr auszukommen sei und dies sollte für den Erwachsenen von normalem Gewicht (heute etwa 60 kg) als Normaldosis gelten. Da ein Gramm Optochin. salicyl. 3/4 Gramm der Base entspricht, ergibt sich für den Ester eine Normaldosierung von sechsstündlich (viermal in 24 Stunden) 0,3 – 0,4 gr. Optochintannat ist ein Präparat der Kinderpraxis und wird später besprochen werden. Von anderen Präparaten der Chiningruppe kommt für innerliche Verabreichung nur das Eucupin in Frage, für das als maximale Dose neuerdings viermal täglich 0,3 gr der Base angegeben werden. Wesentlich höhere Dosen (über 3 gr täglich) sind ohne Schaden vertragen worden, doch wird es vielleicht gerade bei den höheren Homologen des Optochins, beim Eukupin sowohl wie beim Vuzin über dessen innerliche Verabreichung größere Erfahrungen noch nicht vorliegen, gut sein, besonders vorsichtig zu sein wegen der großen Neurotropie der Mittel, wenn auch die Löslichkeit der Vuzinsalze besonders sehr gering ist.

Die Höhe der Gesamtdosis im Verlaufe einer Erkrankung, m. a. W. die Frage, wie lange das Optochin gegeben werden soll, hat sehr verschiedene Lösungen gefunden. (Mendel gab es bis zur Entfieberung, andere zwischen 2 und 8 Tagen, wohl im wesentlichen der Dauer der Pneumonie entsprechend.) Wie oben gezeigt, ist eine Häufung von Störungen bei hohen Gesamtdosen nicht beobachtet, weder bei pneumonischen noch bei langdauernden nichtpneumonischen Erkrankungen, sind doch 15, ja 25 gr im ganzen bei Pneumonien gegeben worden, mit Ausnahme von Manlius Fall ohne Schaden.

Die Entscheidung der weiteren Frage, ob man bei Auftreten leichter prämonitorische Störungen absetzen oder das Mittel weitergeben soll, ist nicht leicht. Die allermeisten Autoren setzen bei Ohrensausen, Flimmern etc. sofort ab, ohne Rücksicht auf das Aufhören der therapeutischen Wirkung, doch wurde schon erwähnt, daß unter Weitergeben eine ganze Anzahl leichter Störungen zurückgingen oder sich jedenfalls nicht verschlimmerten. Ferner sprechen die zeitlichen Verhältnisse nicht dafür, daß in den Fällen, in denen es unter Weitergeben zur Amaurose kam, diese der Fortsetzung der Medikation zuzuschreiben sei, immerhin wird man sicherer gehen, unbedingt bei den leichtesten Störungen von Seiten des Auges und auch des Ohres, nach denen eifrig geforscht werden muß, sofort das Mittel abzusetzen, was umso leichter geschehen kann, als bei Verwendung unlöslicher Präparate auch leichte Störungen enorm selten sind.

Die Therapie der Störungen war sehr vielgestaltig, ihre Wirkungen wohl meist Zufall oder Selbsttäuschung. Gewarnt sei vor Koffein, das in Schwabes altem Chininfall bedeutende

Verschlimmung der Augenstörungen machte. Gründliches Purgieren, das das etwa noch im Darm befindliche Medikament hinausschafft, dürfte sich dagegen rechtfertigen lassen.

Die Diät stellte Mendel auf Grund seiner Anschauungen über die Nierenschädigung bei Pneumonie in den Vordergrund der prophylaktischen Maßnahmen gegen Augenschädigungen. Auch wenn man nicht der Ansicht ist, daß die Nierenschädigungen eine Rolle beim Zustandekommen der Amaurosen spielen, wird man, wie aus dem Dargelegten erhellt, eine Diät empfehlen, bei der die Salzsäureproduktion und -konzentration des Magens möglichst gering ist, um die Entstehung leichtlöslicher Verbindungen zu vermeiden.

Bei der Dosierung des Optochins im Kindesalter ist viel gefehlt worden, ein meist sehr ungefähres Gutdünken herrschte vor. Nicht weniger als sechs Fälle von großenteils sehr schweren Störungen sind bekannt. In vier Fällen waren dabei einfach die — an sich schon zu hohen — Dosen für Erwachsene beibehalten worden, in einem Falle wurden 0,1 gr der Base, diese aber stündlich gegeben und im letzten Falle bekam ein Kind von $1\frac{1}{2}$ Jahren die Hälfte der für Erwachsene üblichen Dosis. Nicht selten wurden allerdings auch erschreckend hohe Dosen gut vertragen.

Eine Normaldosierung für das Kindesalter zu geben ist bei dem Schwanken der Dosologie des Kindesalters überhaupt nicht eben leicht. Die bekannte Formel: „Anzahl der Jahre dividiert durch die um 12 vermehrte Anzahl der Jahre ergibt den Faktor, mit dem die Dosen für Erwachsene zu multiplizieren sind, um die für ein Kind gegebenen Alters zu finden“ ist vielfach angenommen. Wesentlich geringer sind die Faktoren, die die deutsche Arzneitaxe gibt. Mendel (1916) gab 0,015 gr Optochinbase für die fünfstündliche Dosis je Lebensjahr.

Ich möchte vorschlagen, dem Kinde alle 6 Stunden so viel mal 0,015 gr Optochinbase zu geben, als es Jahre zählt. Diese Dosierung erreicht im 18. Lebensjahr die Normaldosierung für Erwachsene von 60 kg Gewicht. Für den Ester entsprechen dem 0,02 gr je Lebensjahr und Dosis. Optochintannat enthält nur 33 % Base, man wird also sechsstündlich für jedes Lebensjahr 0,04 — 0,05 gr geben können, d. h. ein Plätzchen. Biedert-Vogel geben je Lebensjahr $^1/_{20}$ der Erwachsenendosis. Eine Berechnung nach dem Gewicht wäre natürlich bei den sehr schnell wechselnden und sehr verschiedenen Gewichten gleichaltriger Kinder wünschenswert, doch kennt man es selten genau. Setzt man den Erwachsenen von 60 kg Gewicht als Norm, so ergeben sich für die Dosis und das Kilo Körpergewicht 0,004 gr Base, 0,0066 gr Ester oder 0,0125 gr Tannat. Brauchbar sind die Zahlen nur unter der

Voraussetzung, daß Kinder nicht überempfindlich gegen Optochin sind, wofür allerdings jeder Anhalt fehlt. Die Ergebnisse der Berechnung nach dem oben gegebenen eigenen Vorschlag, wie nach dem von Biedert-Vogel stimmen — einigermaßen normale Gewichte vorausgesetzt — jenseits des sechsten Lebensjahres mit der Dosierung nach dem Gewicht ziemlich überein. Unter dieser Grenze weichen sie etwas nach unten von ihr ab, und zwar im ersten Lebensjahr der eigene Vorschlag noch mehr als die Berechnung nach Biedert-Vogel. Ich möchte dies jedoch für keinen Nachteil halten, da bei Kleinkindern Störungen sehr schwer zu bemerken sind, also besondere Vorsicht am Platze ist.

Von parenteralen Anwendungen sind Nebenwirkungen ernster Art nur nach rektaler Anwendung bei Dysenterie bekannt (Bärmann) deren Ursache nicht ganz klar ist, immerhin scheint bei dieser Anwendungform besondere Vorsicht geboten. Subkutan wurde die Base in Oel (Kampferöl soll nach manchen Autoren antagonistisch wirken) gegeben in Gaben zwischen 0,45 und 1,0 gr in 24 Stunden in verschiedener Verteilung. Da mit verhältnismäßig langsamer Resorption zu rechnen ist, wird man — vorausgesetzt, daß man eine ölige Lösung der Base verwendet, — nicht wesentlich weniger zu geben brauchen, als per os. Gleiches gilt von den bislang kaum verwandten intramuskulären Anwendungen. Auch bei intravenöser Anwendung sind irgendwie beträchtliche Nebenwirkungen bisher nicht gesehen worden, bei Dosen zwischen 0,1 und 1,0 gr in 24 Stunden in verschiedener Verteilung, die bis zu 10 Tagen gegeben wurden. Hier wird man, da eine sehr lösliche Verbindung (Optochin. hydrochlor.) verwendet werden muß, doch etwas vorsichtiger sein, und jedenfalls über 0,6 gr in 24 Stunden nicht hinausgehen, die Abstände zwischen den Einzeldosen nicht unter 6 Stunden, diese selbst nicht über 0,2 gr wählen.

Für Kinder würden sich die Gaben für intramuskuläre und subkutane Anwendung in öliger Lösung auf 0,015 gr Base je Lebensjahr stellen, während bei intravenöser Verabreichung nicht über 0,01 gr Optochinum hydrochloricum je Dosis und Lebensjahr gegeben werden sollte. Für Eucupin dürfte mutatis mutandis das gleiche gelten, wie für Optochin. Für Vuzin bedarf es besonderer Vorschriften nicht, da die verwandten Lösungen sehr dünn, die Gesamtkosten sehr gering und nach bisherigen Erfahrungen schon wegen der sehr geringen Löslichkeit ungefährlich sind.

Intraspinal sind je nach dem Alter 0,01 — 0,1 gr im allgemeinen in dreipromilliger Lösung gegeben worden. Nur Landsberger sah nach 0,1 gr allerdings in fünfpromilliger Lösung, die übrigens nach Leschke gut vertragen wird, in der Hälfte seiner Fälle Blasenlähmungen, sonst sind Nebenwirkungen, die mit Sicher-

heit auf das Optochin zurückgehen, nicht bekannt. Nach Kronfeld kann auch durch die entzündete Pia aus der Blutbahn Optochin in den Lumbalsack ausgeschieden werden, also ist auch eine orale Therapie meningealer Erkrankungen möglich. Die Normaldosis für lumbale Anwendung dürfte zwischen 0,06 und 0,08 gr in dreipromilliger Lösung liegen. Bei Kindern mit ihrem verhältnismäßig höheren Gehirngewicht und Piafläche wird man unbedenklich das Doppelte von dem geben können, was ihrem Alter zukäme, das heißt $^1/_{10}$ der Erwachsenendosis je Lebensjahr bei gleicher Konzentration.

Zum Schluß sei noch einmal darauf hingewiesen, daß, wie bei allen Medikamenten, die eine Therapia sterilisans magna erstreben, es notwendig ist, sich unbedingt genau an die vorgeschriebene Anwendung zu halten, und daß es wohl empfehlenswert wäre, wenn jedenfalls in der oralen Optochinbehandlung der Gebrauch in der Fabrik dosierter Gaben die Regel würde, wie er es bei anderen differenten Arzneimitteln schon lange ist.

Lebenslauf.

Der Verfasser vorstehender Dissertation, Gustav Adolf Waetzoldt wurde am 15. Oktober 1890 in Hamburg als Sohn des späteren Geh. Sanitätsrates Dr. Gustav Adolf Waetzoldt und seiner Ehefrau Frances geb. Gobert geboren. Nach Besuch der Vorschule und des humanistischen Gymnasiums in Hamburg und Wiesbaden widmete er sich vom Sommersemester 1909 ab dem Studium der Medizin auf den Universitäten Freiburg in Baden, München und Heidelberg. Am 26. Juli 1911 bestand er zu Freiburg die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1914 zu Heidelberg die ärztliche Staatsprüfung. Nach kurzer Medizinalpraktikantenzeit an der Universitätshautklinik in Heidelberg wurde er bei Ausbruch des Krieges approbiert. Durch Krankheit wurde er in den beiden folgenden Monaten an jeder Tätigkeit verhindert.

Vom 3. Oktober 1914 bis zum 30. November 1914 war er als Volontärarzt, von da ab bis zum 30. April 1919 als Assistenzarzt an der ersten Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit unter Leitung von Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer tätig. Nach vorübergehender Tätigkeit als Arzt der deutschen Friedensdelegation in Versailles und Weimar (Mai und Juni 1919) trat er als Volontärarzt im Fürsorgeamt der Stadt Berlin-Schöneberg (Leiter Geh. Med.-Rat Rabnow) ein. Am 31. 3. 1920 gab er diese Tätigkeit auf, um sich als Volontärarzt im Pathologischen Institut der Charité in pathologische Anatomie fortzubilden.